

特集3

ナノバイオロジーの動向

*



材料・製造技術ユニット
名嘉 節*、多田 国之

はじめに

2000年1月には、クリントン大統領から National Nanotechnology Initiative が発表されて以来、多くの国々で国家的なナノテクノロジー研究推進施策が発表されている。ナノテクノロジーに求められていることの一つは、近々にその微細化限界が予見されている半導体デバイスを超えるものを生み出

すことである。分子エレクトロニクス素子などいくつかの候補があるが、量子コンピューター、DNA コンピューターなどこれまでは異なる原理を用いるものの可能性も議論されている。一方、そのナノテクノロジーの成果である微細加工技術や一分子計測技術が、近年創薬や遺伝子機能解析、

生体内の情報伝達の研究などライフサイエンス領域でも利用され始めている。

本稿では、ライフサイエンスとナノテクノロジーの境界領域として、最近注目されているナノバイオロジーの動向について紹介する。

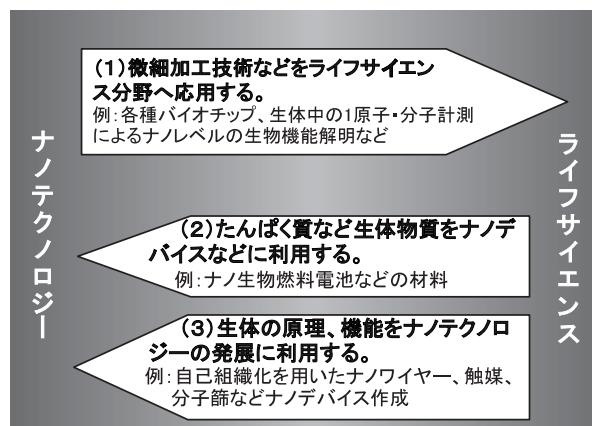
ナノバイオロジーとは何か

総合科学技術会議の分野別推進戦略では、ナノテクノロジー・材料分野の5つある重点領域のひとつとして「医療用極小システム・材料、生物のメカニズムを活用し制御するナノバイオロジー」を掲げている。この中で、ナノバイオロジーにおける重点目標を「生体分子の構造、動作原理を活用した高効率、超集積度システム構築のための基礎原理の解明」において

また、ナノバイオテクノロジーより限定的な領域を表す言葉もある。現在、ナノテクノロジーに関する技術予測調査がAPEC技術予測センターで進行中であるが、ナノバイオシステム (Nanobiosystems) という領域の動向調査が報告されている。同センターの報告では、ナノバイオシステムは、「ナノテク

ロジーの発展に生物を利用すること」としているが、その中にも2つのレベルがあるとしている²⁾。一つは、生体物質そのものを、デバイスや機能材料として用いることである。例えば、高い特異性と触媒能を持つ酵素をナノ構造化することにより、ナノ燃料電池やバイオエレクトロニクス素子を作り

図表1 ナノテクノロジーとライフサイエンスにまたがる3つの領域



(科学技術動向研究センターにて作成)

米国ではコーネル大学など6つの教育・研究機関は、ナノバイオテクノロジーセンター (NBTC) を設立している。そこではナノバイオテクノロジー (Nanobiotechnology) という言葉を用いており、その意味を「生体システムを、ナノ・マイクロデバイスの作成技術とツールを用いて研究すると同時に、より高度なナノ・マイクロデバイスを作成する方法を生物から学ぶ」こととしている¹⁾。

出すことなどである。もう一つは、生物を理解し応用するために、生物が用いている原理を見出すことである。例えば、イオンチャネルの化学検出機能を解明し、その構造・特性を模倣することにより、高度な機能性ナノセンサーをつくることなどである。

まだこの領域は新しいため、その意味するところはまだ十分に固まっていないと考えられるが、ナノバイオロジーやナノバイオテクノロジーは、ナノテクノロジーとライフサイエンス両分野にまたがる領域として、図表1に示すように、つぎの3つを包含する領域と

して考えることができよう。(1)微細加工技術などのナノテクノロジーをライフサイエンス分野へ利用・応用する、(2)生体物質などをそのままナノデバイス等に利用する、(3)生体の機能、原理をナノテクノロジーの発展に利用するの3つである。

ナノテクノロジーへのライフサイエンスの成果の応用

ここでは、図表1の(2)、(3)に関する研究、応用例を紹介する。この領域はナノバイオシステム研究と呼べる。概観するために、APEC技術予測センターの報告で取り上げられた研究項目とその具体例を図表2に示す。

図表2には、生体中の細胞や酵素などの生体中の物質をそのまま用いる場合から、生物機能を模倣して生体中の物質を用いることなく新しいデバイスを作成する場合まで含まれていることに注意する必要がある²⁾。以下、いくつか詳しい内容を見てみよう。

生体中の物質を利用した例： ナノ生物燃料電池

白金触媒のかわりに、生体内で働いている触媒（酵素）を用いて微小な燃料電池を作成することが試みられている。生体中には、酸

化還元反応をスムーズに進行させるために多くの酵素が存在する。水素と酸素を用いる燃料電池の場合、水素の酸化反応と酸素の還元反応にそれぞれ異なる生体出自の酵素を用いるが、出来るだけ大きなエネルギーが取り出せるようにするためには、多くの技術的問題がある。そのためには、酵素の活性中心、基質や補助因子を最適に配置したナノスケールの精密な構造を作成しなければならない。現在、そのような最適配置構造を見つけて実際に作ることが課題となっている²⁾。

自己組織化を利用した例： 銀ナノワイヤーの形成

生物の持つ機能の中で、ナノテクノロジーに応用が期待されているのは自己組織化を用いたナノデバイスの作成機能である。原子間

力顕微鏡（AFM）などを用い個々の原子・分子を積み上げてナノ構造物を作成するアプローチは、任意の構築物が作りやすい反面、大きな構造物を作成することや、大量生産につなげる上で大きな技術的障壁があることが指摘されている。一方、自己組織化を用いると、大量生産につなげることは比較的容易であると考えられている³⁾。

自己組織化によるデバイスの作成は、自己組織化をうまく使っている生物の中に存在する物質を用いることも多い。ここでは、生体中のエネルギー変換に関与しているハイドロキノンという生体関連物質を用いた例を紹介する。

韓国のPohang科学技術大学のB. H. Hong他は、ハイドロキノンを含んだテンプレート（鋳型）を用い、直径が約0.4nm、長さ数ミクロンの銀ナノワイヤーを作製している⁴⁾。金属ナノワイヤーは、超微細電子回路の形成に利用できる可能性からナノエレクトロニクス材料として興味を持たれている。まず、ハイドロキノンを含む化合物（正式には、“カリックス[4]ハイドロキノン”）を自己組織化させ、ナノレベルの径の筒孔を持ったテンプレートを作製した。この化合物は、ハイドロキノン4分子から形成され、カリックス（ギリシャの聖杯のように飲口が広がったカップ様）状の形をした分子である。このテンプレートに硝酸銀の水溶液を吸収させ、30秒間紫外

図表2 APEC Nanotechnology Position Paperに取り上げられたナノバイオシステム研究

研究項目	具体例
既存分野への生物原理応用	酵素トランジスター、細胞コンピューター、DNAコンピューター
バイオ／化学センサー	レセプターを使用した物理計測センサー、バイオミメティックセンサー
バイオエレクトロニクス	酵素・抗体・抗原・DNAなどを用いたエレクトロニクス素子・回路部品、ナノ生物燃料電池
光・バイオシステム	バイオコンピューター素子、光・バイオエレクトロニクス素子
生体ナノマシン	NEMS/MEMS部品、化学チップ部品、DDS
自己組織化による生体分子ナノ構造の構築	分子篩、触媒
生物機能を応用した人工臓器・筋肉	アクチュエーター、再生医療用の組織

(参考文献²⁾をもとに科学技術動向研究センターにて作成)

線照射し銀イオンを還元することにより、ナノワイヤーを形成させる。テンプレートの断面は、筒孔が規則正しく正方格子を作っており、銀ナノワイヤーはこの筒孔内に成長する。金、パラジウム、プラチナ、水銀イオンにおいて同様のナノワイヤーが形成できる可能性があるという。

生物機能を模倣した例： 人工イオンチャンネルを用いた 化学センサー

イオンチャンネルは、さまざまな刺激を細胞内の電氣的、化学的

信号に変換する分子である。生体膜を貫通するナノスケールの筒状の構造をしていおり、中心部にはイオンの通り道になる孔が開いている。その孔にはイオン選択機能（フィルター）がついており、特定のイオンしか透過させない。そこには、センサーつきの扉が付いており、外部の刺激に応じて開閉を制御している。このようなイオンチャンネルの機能を用い、高度なイオンセンサーや電気化学信号の増幅器をつくる研究が行われている。しかし、イオンチャンネルの原理はまだ十分には解明されて

いない⁵⁾。

イオンチャンネル機能を理解するために、より単純な構造で合成が容易な人工イオンチャンネルの合成が試みられている。生体中のイオンチャンネルのようにペプチドを用いた人工チャンネルの研究は多いが、ペプチドを用いないより単純な構造（親水性と疎水性の2種の鎖状分子からなる）分子の人工チャンネルを合成し、イオンチャンネルの本質的な原理を理解し応用しようという曾我部等（名古屋大学大学院医学研究科）の研究もある⁵⁾。

ライフサイエンスへのナノテクノロジー応用の具体例

ここでは、図表1の(1)の領域の具体的な研究例を紹介する。

一分子計測技術による 筋肉分子の運動の解明

筋肉などの運動を担っている分子のような生物機械の機能を分子レベルで解明するために、大きさが数十ナノメートルしかないタンパク質分子の個々の挙動を計測・制御することが必要である。そのため、AFMや光ピンセットなどのナノテクノロジーを駆使した高度な計測および分子操作技術の開発・応用が進められてきている。この「一分子計測技術」を用いて、分子機械の一種である分子モーターが精力的に研究されている。これらの研究から、分子機械のユニ

ークな仕組みが徐々に明らかになってきた⁶⁾。

分子モーターの例として、最初にミオシンというタンパク質の運動の仕組みを見てみよう。ミオシンは、アクチンと呼ばれる別のタンパク質が数珠状につながったアクチンフィラメントの上を動く（図表3）。その際に、生体中のエネルギー源であるATP（アデノシン三リン酸）と結合・かい離するときに生じる化学エネルギーを使っている。最近一分子計測により、ミオシン分子の運動の様子と、ATPとの化学エネルギーのやり取りが明らかになった。ATPからエネルギーをもらう前は、ミオシンはアクチンフィラメント上をブラウン運動で確率的に移動している。その場合、ミオシンは前後に等しい確率でランダムに動くので運動の方向は定まらない。ところが、一分子計測技術を用いた研究により、ATPの化学エネルギーを使って、でたらめなブラウン運動をするミオシンの運動から、一方向の運動を効率良く取り出していることが明らかになった。これは、これまでの定説を覆す発見である。この研究から人工機械とは異なる、分子機械のユニークな

メカニズムが明らかになったと考えられる⁶⁾。人工筋肉やロボットに用いられるアクチュエーターへの応用が期待されている。

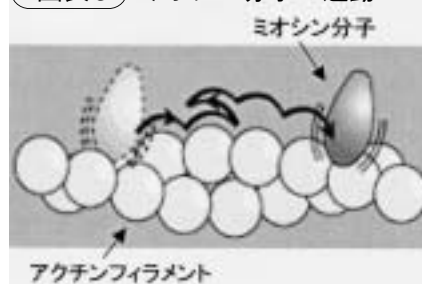
ナノ・マイクロチップ技術の ライフサイエンス分野へ の応用

ここでは、最も実用化が近いと期待されているナノ・マイクロチップテクノロジーを見てみよう。DNA塩基配列解析以降の研究では、高集積化、高速化による大量処理、解析・反応時間の短縮が求められている。特に、ヒトの遺伝子（3万から4万個）から発現されるタンパク質は約10万種とも100万種とも言われている⁷⁾。今後このような莫大な数のタンパク質を解析するばかりでなく、タンパク質を単離・精製する必要もあり、次のような、ナノ・マイクロチップ技術を用いた高効率機能評価法（high throughput screening）が検討されている⁸⁾。

マイクロチャンバーアレイ

タンパク質に作用する薬を見出すための、ナノ・マイクロチップ技術の利用例を紹介する。薬を開

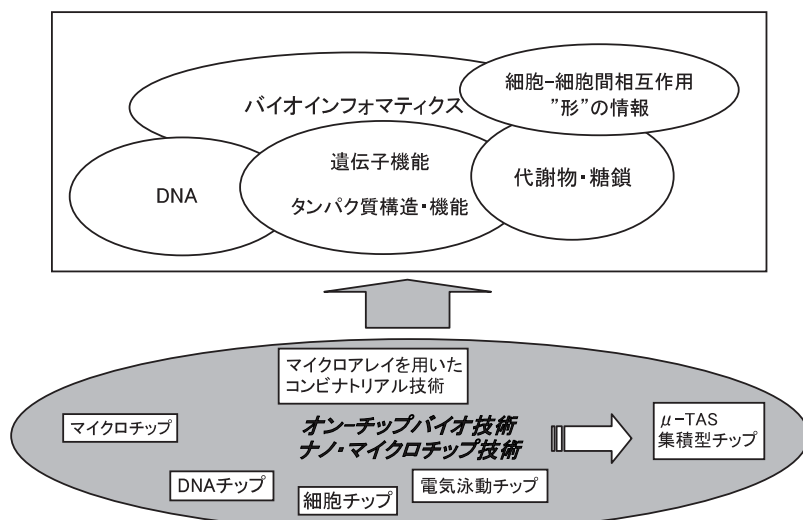
図表3 ミオシン分子の運動



（柳田敏雄教授の資料⁶⁾をもとに科学技術動向研究センターにて作成）

発する場合、実際に合成した多くの化合物（薬の候補）の有効性を迅速に見出さなければならない。そのため、半導体の微細加工技術を応用して個々の反応器の大きさをマイクロメートル～ナノメートルレベルに微小化したアレイ（マイクロチャンバーアレイ）を作成し、個々の反応器に異なる化合物を並べて同時並行に処理（試薬の注入や試料の採取）し、有効な化合物を絞り込むことが可能である。一枚のチップ上に数千から数百万個の反応器を高集積化することにより、分析時間の短縮、試薬の節約、高感度化が期待されている⁸⁾。

図表4 ライフサイエンスにおけるナノ・マイクロチップ技術の応用



(参考文献^{8), 11)} をもとに科学技術動向研究センターにて作成)

プロテインチップ

昨年2月にヒトゲノムのドラフト（下書き）シーケンスが発表され、ヒト遺伝子の翻訳産物（タンパク質）は、3～4万程度であろうと言われている。そのうち60%はある程度機能が明らかであるが、残りの40%は機能がわかっていない。これらの機能が未知のたんぱく質について、立体構造、発現量、たんぱく質相互作用などの解析が進められている。

タンパク質相互作用の解析には、表面プラズモン共鳴測定装置（生体物質の相互作用をリアルタイムに分析する装置）や質量分析装置とともにプロテインチップが使用されている。チップ上にリガンド（抗体、酵素、ホルモンなど）

を固定し、タンパク質を含む試料溶液を添加し、リガンドと相互作用するタンパク質を質量分析装置で分析する。現在は、1枚のチップにのった20～30個の試料を10分程度で分析できる。将来、数千の試料を短時間に分析できるチップの開発が望まれている⁹⁾。

遺伝子機能解析には、チップ技術がすでに用いられており、タンパク質をはじめ代謝物、細胞—細胞相互作用などの解析でも、ナノ・マイクロチップ技術の応用は重要であると考えられる。さらに、現在実験室でさまざまな解析機器を使用して段階的な操作を行って実現していた分析などを、対応する機器をコンパクトにまとめてチップ化・自動化する技術（オン・

チップ技術）の研究が進められている。 μ -TAS（Total Analysis System）はそのようなシステムの一例である（図表4）。

ナノ・マイクロチップ技術は、半導体微細加工技術が応用されている。これまで育まれてきたシリコンテクノロジーは、一方では各種バイオチップ、 μ -TASの開発に応用され、その一部はすでに実用化されている。当面の間、これらのチップの微細化は半導体の場合と同様に発展するという予測がなされている¹⁰⁾。今後大きな成長が見込めるライフサイエンス関連の市場をにらみ、各種バイオチップの研究開発へいくつかの企業が参入している。

ナノバイオロジーに関する議論

ナノバイオロジーの研究は、人工機械にない生物の機能・原理を導入することにより、ナノテクノロジーに質的な変化をもたらすと期待されている。例えば、ナノテクノロジーは、半導体素子の研究開発のように、個人レベルの研究をはるかに超えた巨大で高額の投資が必要なものになると考えがちであるが、ナノバイオロジー研究

によって質的に変化した場合、小規模で安価な技術になる可能性が指摘されている^{2), 3)}。しかし、現時点では、長期的な技術的・経済的インパクトの予測は困難である。

特に、ライフサイエンスの成果をナノテクノロジーに利用する研究（図表2に掲げた具体例）のうちバイオ／化学センサーを除いた大部分は、これらが比較的環境に

やさしいものになるというコンセプトも含め、まだ基礎研究レベルである²⁾。

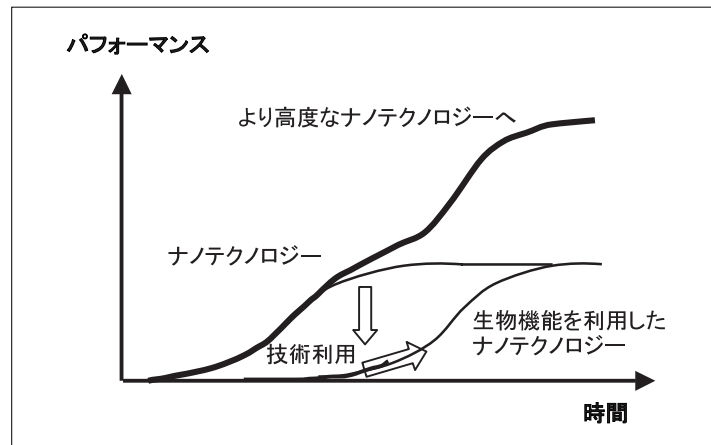
最も興味深いことは、どのようにナノバイオロジー研究をオーガナイズするかということであろう。ナノテクノロジーの研究開発や教育においては、複数の分野間に新たな領域を形成することや、分野横断的な取り組みが必要であるこ

とが多く指摘されている。

ナノテクノロジーとライフサイエンスの境界領域において、人工機械とは異なる生体中の分子機械のユニークな機能が明らかになりつつある。その機能をナノテクノロジーに利用することを目指して数多くの研究例があるが、その多くはまだ基礎研究レベルである。一方、既存ナノテクノロジーの応用分野の一つであるナノ・マイクロチップ技術の応用分野は、実用化をめざしロードマップも作成されている¹²⁾。

ナノバイオロジーは、既存ナノテクノロジーを利用した生物機能の研究を経ながら、生物機能を利

図表5 生物機能を利用したナノテクノロジーの発展概念



(科学技術動向研究センターにて作成)

用した応用研究へとシフトしていくことが予想される。生物のユニークな機能を積極的に利用す

ることにより、将来、より高いレベルのナノテクノロジーを育成していくことが望まれる（図表5）。

おわりに

「21世紀の科学はバイオロジーか？」という問いに対して、デルフト工科大学の生物分子物理学科のC. Dekker教授はYesでもありNoでもあると答え、その理由をこう説明している¹³⁾。20世紀は学問の深化と同時に専門分野の細分化が進んだ。その過程でそれぞれの各分野は独自の文化とも呼べる体系を育んできた。しかし、21世紀は、逆に生物システムの機能解明という目標のもとに、あらゆる分野が集まって取り組む必要がある。現在の生物学と呼ばれる分野だけでは生物システムの機能解明は困難であり、物理学などの他分野との協働が不可欠であると考えられている。つまり、21世紀は単に「生物学の世紀」になるのではないという意味でNoである。しかし、研究の対象となるのが生物の仕組みの解明になるという意味ではYesである。

ナノテクノロジーにより、生体中の分子の挙動を微視的に計測・制御することが可能になった。生体中では物理研究者は生体分子の構造や運動を、化学研究者は生

学反応を、生物学者は生体固有の現象を、同じステージで見ることナノテクノロジーは可能にしつつある。ナノテクノロジーという分野融合的な新しい枠組みの中で、「生体機能」解明の新たな進展が期待される。

生物機能の解明には、例えば、ソフトマターの理解も必要であると考えられている。ソフトマターとは、液晶、高分子、ゲル、コロイドなどであり、物質科学の分野で研究されている物質・材料である。しかし、ソフトマターの物理的理解はまだ浅く、取り組むべき課題が山積しているという¹⁴⁾。

また、ナノテクノロジーへの応用上でも重要だと考えられている「自己組織化」という概念自身、科学的なコンセンサスはまだ得られていない。1999年に開催された「化学におけるカオスと秩序に関する国際シンポジウム」では、分子デザインから化学カオスまでの幅広い研究者たちが「自己組織化」を再考したが、十分なコンセンサスの得られる定義は得られなかった¹⁵⁾。

このように、生体機能を理解するには、ソフトマターの理解や自己組織化の理解や概念の再構築をはじめ、複数の分野・領域にわたった難問が横たわっている。上述したDekker教授の両義的な答えは、このような背景を踏まえたものであると考えられよう。

最新の研究成果が議論される国際的な会議やスクーリングなどの研究の最前線では、分野融合的な試みが始められている。最近、分子科学研究所が主催するアジア冬の学校「生物物理化学の最前線」では、主にアジアの国々から生物・物理・化学を研究する大学院生など若手の研究者が集い、ナノバイオロジーをはじめとする最新の生命科学を学び議論する場が持たれている。

これらの議論からもわかるように、ナノバイオロジーはまだ多くの模索を必要とする新しい領域であるが、その大きな可能性の実現に向けて、異分野融合的、あるいは境界横断的な研究領域として育成し飛躍させていくことは必要である。

謝辞

本稿のナノバイオロジーに関する記述および図表の一部は大阪大学大学院医学系研究科の柳田敏雄教授の科学技術政策研究所における講演会（2001年12月19日開催）の内容とその資料を元にしております。また、ライフサイエンスにおけるナノ・マイクロチップ技術の応用に関しては、北陸先端科学技術大学院大学の民谷栄一教授に多くの情報と資料のご提供をいただきました。深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) N B T C ホ ー ム ペ ー ジ 、
<http://www.nbtc.cornell.edu/>
- 2) V. Braach-Maksvytis and B. Raguse,
"APEC Nanotechnology Position
Paper, Nanobiosystem", A Back-
ground Document for the APEC
Meeting on Nanotechnology, Nov. 5-7,
2001.
- 3) 難波啓一、「細菌べん毛のらせん構造をつくるラフジェリンの高精度スイッチ機能」、
パリティー、2002年1月号、
49ページ
- 4) B. H. Hong 他, Science, 2001年
10月12日号.
- 5) 曾我部正博、威 智、「生体ナノマシンの分子設計」第2章
5節、共立出版（2001年）
- 6) 柳田敏雄、「ナノテクノロジーの動向と今後の課題」、科
学技術政策研究所講演会、
2001年12月19日；柳田敏雄、
「ブラウン運動を巧みに使う
筋肉分子」、日経サイエンス、
2001年10月号、30ページ
- 7) 美宅成樹、「遺伝子からタン
パク質の機能は予測できる
か？」、ILLUME、No.25
（2001）4.
- 8) 民谷栄一、二木史朗、吉田和
哉、「コンビナトリアル・バ
イオエンジニアリングの向か
う未来」、現代化学、2002年3
月、23ページ
- 9) 平野 久（横浜市立大学木原
生物研究所教授）、「プロテオ
ーム研究で何がわかるか？」
（2001年5月）、第一化学薬品、
[http://www2.a-m-i.co.jp/dai
ichi-p/hirano/mokuji.html](http://www2.a-m-i.co.jp/daiichi-p/hirano/mokuji.html)
- 10) “応用物理学会スクール「バ
イオ・分子テクノロジーと応
用新技術」開催される”、ナ
ノテク・材料分野のトピック
ス、科学技術動向、科学技術
政策研究所科学技術動向研究
センター、2001年6月号
- 11) 庄司真理子、茂木伸一、「バ
イオインフォマティクスの動
向」、科学技術動向、2001年
12月号、科学技術動向研究セ
ンター、科学技術政策研究
所；庄司真理子、蛭原弘子、
茂木伸一、「第三の生命糖鎖
とポストゲノム解析」、科
学技術動向、2002年1月号、科
学技術動向研究センター、科
学技術政策研究所
- 12) 馬場嘉信、「マイクロ・ナノ
領域から生まれる新しいバ
イオテクノロジー」、ワークシ
ョップ「マイクロ・ナノ融合
領域の新技術」、マイクロマ
シンセンター、NEDO（2002
年1月29日、御茶ノ水スクウ
ェア）
- 13) C. Dekker, “The small is great” ,
Antoni van Leeuwenhoek教授就任
講演（1999）. 原文 “Het kline is
groots” はオランダ語。（[http://
www.mb.tn.tudelft.nl/user/dekker
/index.html](http://www.mb.tn.tudelft.nl/user/dekker/index.html)）
- 14) 土井正男、シンポジウム「ソ
フトマター物理の挑戦」、日
本物理学会第57回年次会
（2002年3月15日、立命館大
学びわこ・くさつキャンパス）
- 15) 山口智彦、「自己組織化再考
—自己集合と散逸構造の統合
的な理解へ向けて—」、化学
と工業、第54巻、第12号
（2001）1363.

.....